

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## TENT COOPERATION TRE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:  
 SCHMIDT, Werner  
 LTS Lohmann Therapie-Systeme AG  
 Postfach 1525  
 D-56605 Andernach  
 ALLEMAGNE

EINGANG LTS-PAT

19. Mai 2000

L:

Date of mailing (day/month/year)  
 11 May 2000 (11.05.00)

Applicant's or agent's file reference  
 1998/103

## IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP99/08042	23 October 1999 (23.10.99)	03 November 1998 (03.11.98)

Applicant  
 LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
 AU,CN,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
 BR,CA,CZ,EP,HU,IL,IN,MX,NZ,PL,RU,TR,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 11 May 2000 (11.05.00) under No. WO 00/25762

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

J. Zahra

Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) 1998/103

**Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG** Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem Verfahren zur medizinischen Anwendung

**Feld Nr. II ANMELDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG  
Lohmannstraße 2  
D-56626 Andernach  
DE

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:  
02632/992362

Telefaxnr.:  
02632/992387

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

**Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER**

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Hille, Thomas  
Am Moogsberg 2A  
D-56567 Neuwied  
DE

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat): DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

**Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:  Anwalt  gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schmidt, Werner  
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG  
Postfach 1525  
D-56605 Andernach  
DE

Telefonnr.:  
02362/992362

Telefaxnr.:  
02632/992387

Fernschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigefügt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Hehn, Bernhard  
Zaybachstraße 34  
55128 Mainz

Diese Person ist:

nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

 alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

 alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

 alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

nur Anmelder  
 Anmelder und Erfinder  
 nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

 alle Bestimmungsstaaten alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika nur die Vereinigten Staaten von Amerika die im Zusatzfeld angegebenen Staaten Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist

EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist

EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist

OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

<input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate	<input type="checkbox"/> LR Liberia
<input type="checkbox"/> AL Albanien	<input type="checkbox"/> LS Lesotho
<input type="checkbox"/> AM Armenien	<input type="checkbox"/> LT Litauen
<input type="checkbox"/> AT Österreich	<input type="checkbox"/> LU Luxemburg
<input checked="" type="checkbox"/> AU Australien	<input type="checkbox"/> LV Lettland
<input type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan	<input type="checkbox"/> MD Republik Moldau
<input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina	<input type="checkbox"/> MG Madagaskar
<input type="checkbox"/> BB Barbados	<input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien
<input type="checkbox"/> BG Bulgarien	<input type="checkbox"/> MN Mongolei
<input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien	<input type="checkbox"/> MW Malawi
<input type="checkbox"/> BY Belarus	<input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko
<input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada	<input type="checkbox"/> NO Norwegen
<input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein	<input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland
<input checked="" type="checkbox"/> CN China	<input type="checkbox"/> PL Polen
<input type="checkbox"/> CU Kuba	<input type="checkbox"/> PT Portugal
<input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik	<input type="checkbox"/> RO Rumänien
<input type="checkbox"/> DE Deutschland	<input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation
<input type="checkbox"/> DK Dänemark	<input type="checkbox"/> SD Sudan
<input type="checkbox"/> EE Estland	<input type="checkbox"/> SE Schweden
<input type="checkbox"/> ES Spanien	<input type="checkbox"/> SG Singapur
<input type="checkbox"/> FI Finnland	<input type="checkbox"/> SI Slowenien
<input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich	<input type="checkbox"/> SK Slowakei
<input type="checkbox"/> GD Grenada	<input type="checkbox"/> SL Sierra Leone
<input type="checkbox"/> GE Georgien	<input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan
<input type="checkbox"/> GH Ghana	<input type="checkbox"/> TM Turkmenistan
<input type="checkbox"/> GM Gambia	<input type="checkbox"/> TR Türkei
<input type="checkbox"/> HR Kroatien	<input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago
<input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn	<input type="checkbox"/> UA Ukraine
<input type="checkbox"/> ID Indonesien	<input type="checkbox"/> UG Uganda
<input checked="" type="checkbox"/> IL Israel	<input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika
<input checked="" type="checkbox"/> IN Indien	
<input type="checkbox"/> IS Island	
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japan	
<input type="checkbox"/> KE Kenia	
<input type="checkbox"/> KG Kirgisistan	
<input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea	
<input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea	
<input type="checkbox"/> KZ Kasachstan	
<input type="checkbox"/> LC Saint Lucia	
<input type="checkbox"/> LK Sri Lanka	

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind:

<input type="checkbox"/>	.....

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmelde datum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 03. November 1998 (03.11.1998)	198 50 517.5	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) \_\_\_\_\_ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)  
• Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

#### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an: der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden): ISA /	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr) _____ Aktenzeichen _____ Staat (oder regionales Amt) _____
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

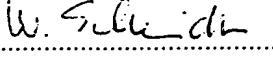
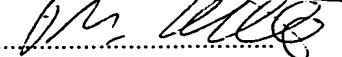
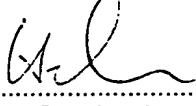
#### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 4	1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 11	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 4	3. <input checked="" type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden): 40874
Zusammenfassung : 1	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : _____	5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: 1
Sequenzprotokollteil der Beschreibung : _____	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 20	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.):	8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form
	9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzel aufführen): _____

Sprache, in der die internationale Anmeldung deutsch eingereicht wird:

#### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

		
Schmidt, Werner	Hille, Thomas	Hehn, Bernhard

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen einge- <input type="checkbox"/> gangen: <input type="checkbox"/> nicht ein- gegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:
------------------------------------------------------------------

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

*Dieses Blatt ist nicht Teil und zählt nicht als Blatt der internationalen Anmeldung.*

PCT

**BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG**  
**Anhang zum Antrag**

- Von Anmeldeamt auszufüllen

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	1998/103	Eingangsstempel des Anmeldeamts
Anmelder LTS Lohmann Therapie-Systeme AG		
<b>BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN</b>		
1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR . . . . .	EUR 102,--	T
2. RECHERCHENGEBÜHR . . . . .	EUR 945,--	S
Die internationale Recherche ist durchzuführen von _____ (Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig, ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)		
3. INTERNATIONALE GEBÜHR		
<b>Grundgebühr</b>		
Die internationale Anmeldung enthält 20 Blätter.		
umfaßt die ersten 30 Blätter . . . . .	EUR 413,--	b1
Anzahl der Blätter x _____	=	b2
Anzahl der Blätter Zusatzblattgebühr über 30		
Addieren Sie die in Feld b1 und b2 eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld B ein . . . . . EUR 413,-- B		
<b>Bestimmungsgebühren</b>		
Die internationale Anmeldung enthält 18 Bestimmungen.		
10 x EUR 95,--	= EUR 950,--	D
Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühr		
Bestimmungsgebühren (maximal 10)		
Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein . . . . . EUR 1363,-- I		
(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%. Hat der Anmelder (oder kann alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzuragende Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)		
4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf.) . . . . .		
5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN		
Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge, und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein . . . . . EUR 2410,--		
INSGESAMT		
<input type="checkbox"/> Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.		
<b>ZAHLUNGSWEISE</b>		
<input type="checkbox"/> Abbuchungsauftrag (siehe unten)	<input type="checkbox"/> Bankwechsel	<input type="checkbox"/> Kupons
<input checked="" type="checkbox"/> Scheck	<input type="checkbox"/> Barzahlung	<input type="checkbox"/> Sonstige (einzelnen angeben):
<input type="checkbox"/> Postanweisung	<input type="checkbox"/> Gebührenmarken	
<b>ABBUCHUNGSAUFRAG</b> (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)		
Das Anmeldeamt/ <input type="checkbox"/> wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.		
<input type="checkbox"/> (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.		
<input type="checkbox"/> wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.		
Kontonummer	Datum (Tag/Monat/Jahr)	Unterschrift

**ABBUCHUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)**

Das Anmeldeamt/  wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

(dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende Konten dieses Verfahrens erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

**Kontonummer**

**Datum (Tag/Monat/Jahr)**

**Unterschrift**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 27 FEB 2001

PCT

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T 11

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  LTS 1998/103 WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP99/08042	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr)  23/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  03/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  A61K9/70		
Anmelder  LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>		

Datum der Einreichung des Antrags'  15/05/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  23.02.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Krajewski, D Tel. Nr. +49 89 2399 8472



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08042

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-50 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08042

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 19 - 37, 50.

Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 19 - 37, 50 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08042

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3 - 6, 16, 17, 18, 19 - 37, 41 - 43
	Nein: Ansprüche	1, 2, 7 - 15, 38 - 40, 44, 46 - 49, 50
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	3 - 6, 16, 17, 18, 19 - 37, 41 - 43
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1 - 18, 38 - 49
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Ad III.:**

1. Die Ansprüche 19 - 37 und 50 beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Ad V.:**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: US-A-4 767 402

D2: WO 90 01971 A

D3: SHOZO MIYAZAKI ET AL, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, Bd. 40, Nr. 10, 1. Oktober 1992 (1992-10-01), Seiten 2826-2830, XP000324877  
ISSN: 0009-2363

- 1.1 D1 offenbart die Verbesserung der transdermalen Arzneimittelgabe mittels Ultraschall (Spalte 2, Z. 29 - 34). Die Ultraschallanwendung erfolgt direkt nach der Arzneimittelgabe. Sie wird über ein wäßriges oder anorganisches Gel durchgeführt. Möglich ist auch die Abgabe über ein Wirkstoffpflaster (Spalte 4, Z. 12 - Spalte 5, Z. 31; Ansprüche 1 - 8). Die Ultraschallbehandlung entspricht der Ultraschallbehandlung der Anmeldung (Ansprüche 2, 6 - 13, 20, 24 - 33). Bei Testuntersuchungen an Ratten mit Manitol oder Inulin wurde die Wirkstoffabgabe nach Applikation über einen längeren Zeitraum beobachtet (siehe Bsp. 2 und insbesondere Fig. 4).
- 1.2 D2 offenbart eine verbesserte Arzneimittelabgabe im Innenmundraum über die Mundschleimhaut durch Ultraschall (Ansprüche, S. 6, Z. 19 - S. 10, Z. 22; S. 8, Z. 19 - S. 9, Z. 24; Ansprüche 1 - 15).
- 1.3 D3 offenbart den Effekt einer Ultraschallbehandlung bei einer transdermalen Indomethacingabe. Eine Salbe wird aufgetragen und dann der Arzneimittelübergang mit und ohne Applikation von Ultraschall bestimmt (Fig. 1 - 3; Tabellen I - III; siehe auch Zusammenfassung). Die Behandlung schließt somit ein Anfangsphase mit Ultraschallapplikation und eine Dauerphase ein, in der die Salbe auf der Haut verbleibt. Es wurde auch der Einfluß der Dauer der

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Ultraschallbehandlung auf den Wirkstoffübergang untersucht. Bei Applikation länger als 20 min wurde der Übergang schwächer als bei kürzerer Applikation (Tabelle III).

**2. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)**

2.1 Die vorliegende Anmeldung umfaßt die unabhängigen Ansprüche 1 (Verwendung), 19 (Verfahren), und 50 (Verwendung).

Gemeinsames Merkmal aller Ansprüche ist die transdermale Verabreichung eines Wirkstoffes. Die Verabreichung umfaßt eine Anfangsphase, in der eine Ultraschallbehandlung durchgeführt wird und eine daran anschließende Dauerphase ohne Ultraschallbehandlung.

Anspruch 38 ist auf die Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gerichtet.

2.2 Unabhängiger Anspruch 1

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 ist durch D3 vorweggenommen (siehe Punkt 1.3)

Gleicher Einwand gilt für die von Anspruch 1 abhängigen Ansprüche 2, 7 - 15.

2.3 Unabhängiger Anspruch 19

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 19 wie auch der davon abhängigen Ansprüche 20 - 37 ist nicht durch den zitierten Stand der Technik vorweggenommen.

2.4 Unabhängiger Anspruch 38

Der Gegenstand des Anspruchs 38 ist durch D1, D2 und D3 vorweggenommen (siehe 1). Gleicher gilt auch für die davon abhängigen Ansprüche 39 - 40 (D1); 44 (D3) und 46 - 49 (D1 und D2).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß es der Anspruch auf eine Vorrichtung gerichtet ist, die für den angegebenen Zweck geeignet sein muß.

Darüberhinaus fallen nach Ansicht der Prüfungsbehörde unter "TTS" (siehe S. 6, Z. 5 - 10 der Beschreibung) "eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw.

Darreichungsform....." nach Ansicht der Prüfungsbehörde alle Systeme, die einen Arzneistoff enthalten und auf die Haut aufgetragen werden, z. B. auch Salben. Die Systeme in D2 können auch transdermal verwendet werden (S. 8, Z. 19 - S. 9, Z. 12).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**2.5 Unabhängiger Anspruch 50**

Der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 50 ist durch D3 vorweggenommen.

**3. Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)**

3.1 Pflastersysteme zur Wirkstoffabgabe in der transdermalen Therapie sind allgemein bekannt. Diese Pflastersysteme werden üblicherweise in einer Dauerphase getragen.

Aus D1 - D3 ist es bekannt, daß durch die Verwendung von Ultraschall die lag-Zeit bei der transdermalen/transbuccaler Therapie verkürzt werden kann (siehe 1). D1 und D2 weisen insbesondere darauf hin, daß die bekannten Pflastersysteme bei der Utraschallanwendung verwendet werden können.

Es wird deshalb als für den Fachmann insbesondere in Hinblick auf D1 als naheliegend gesehen, wenn er eine verkürzte lag-Zeit erreichen möchte, die übliche Tragweise von Pflaster/Transdermalen Systemen mit einer Ultraschallbehandlung zu beginnen.

Es kann gegenwärtig nicht gesehen werden, welcher überraschende Effekt bei der Verwendung eines Pflasters, das einen nicht in D1 genannten spezifischeren Wirkstoff oder Aufbau enthält, erreicht werden kann. Dieser Einwand wird für alle Ansprüche erhoben, die nicht neuheitsschädliche vorweggenommen sind.

**4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)**

4.1 Der Gegenstand der Ansprüche 38 - 49 erfüllt die Voraussetzungen des Artikels 33(4) PCT.

4.2 Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1 - 18 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## PENT COOPERATION TREA

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

Date of mailing (day/month/year)  
13 June 2000 (13.06.00)

To:  
Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

International application No.  
PCT/EP99/08042

Applicant's or agent's file reference  
1998/103

International filing date (day/month/year)  
23 October 1999 (23.10.99)

Priority date (day/month/year)  
03 November 1998 (03.11.98)

## Applicant

HILLE, Thomas et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

15 May 2000 (15.05.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Claudio Borton

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

1001  
09/635760  
Translation  
S650

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TC 3701

8  
MAR

REC

Applicant's or agent's file reference LTS 1998/103 WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08042	International filing date (day/month/year) 23 October 1999 (23.10.99)	Priority date (day/month/year) 03 November 1998 (03.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/70		
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15 May 2000 (15.05.00)	Date of completion of this report 23 February 2001 (23.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP99/08042

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-11, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

the claims, Nos. 1-50, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP99/08042

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 19-37,50

because:

the said international application, or the said claims Nos. 19-37,50 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See annex

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 99/08042**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

1. Claims 19-37 and 50 relate to a subject matter which, in the opinion of this Authority, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, a report is not established for the industrial applicability of the subject matter of these claims (PCT Article 34(4)(a)(i)).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 99/08042

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>3-6, 16, 17, 18, 19-37, 41-43</u>	YES
	Claims	<u>1, 2, 7-15, 38-40, 44, 46-49, 50</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>3-6, 16, 17, 18, 19-37, 41-43</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-18, 38-49</u>	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. The report makes reference to the following documents:

D1: US-A-4 767 402

D2: WO-A-90/01971

D3: SHOZO MIYAZAKI ET AL, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, Vol. 40, No. 10, 1 October 1992 (1992-10-01), pages 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363.

1.1 D1 discloses the use of ultrasound to improve the transdermal administration of drugs (column 2, lines 29-34). Ultrasound is used directly after the drug has been administered, the latter via an aqueous or inorganic gel. It is also possible to release the drug via a plaster containing the active substances (column 4, line 12 - column 5, line 31; Claims 1-8). The ultrasound treatment does not correspond to the ultrasound treatment in the application (Claims 2, 6-13, 20, 24-33). When manitol or insulin were tested on rats, the release of the active ingredients following application was observed over a fairly long period of time (see Ex. 2 and in particular Fig. 4).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 1.2 D2 discloses how ultrasound can be used to improve the release of drugs in the inside of the mouth via the mouth mucous membrane (claims, p. 6, line 19 - p. 10, line 22; p. 8, line 19 - p. 9, line 24; Claims 1-15).
- 1.3 D3 discloses the effects of an ultrasound treatment during a transdermal dosage of indomethacin. An ointment is applied and then the transfer of the drug with and without the application of ultrasound is determined (Fig. 1 - 3; Tables I-III; see also the abstract). The treatment thus comprises an initial phase with the application of ultrasound and a longer phase in which the ointment remains on the skin. The influence of the duration of the ultrasound treatment on the transfer of the active substances was also examined. With applications of longer than 20 minutes the transfer was weaker than with shorter applications (Table III).

## 2. Novelty (PCT Article 33(2))

- 2.1 The present application comprises the independent Claims 1 (use), 19 (method) and 50 (use). The feature common to all the claims is the transdermal administration of an active substance. Administration comprises an initial phase in which ultrasound treatment is carried out and a subsequent longer phase without ultrasound treatment. Claim 38 concerns the device for carrying out the method.

## 2.2 Independent Claim 1

The subject matter of independent Claim 1 is anticipated by D3 (see point 1.3).

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

The same objection applies to Claims 2 and 7-15 which are dependent on Claim 1.

2.3 Independent Claim 19

The subject matter of independent Claim 19 and that of Claims 20-37 which are dependent thereon is not anticipated by the cited prior art.

2.4 Independent Claim 38

The subject matter of Claim 38 is anticipated by D1, D2 and D3 (see 1). The same also applies to Claims 39-41 (D1), 44 (D3) and 46-49 (D1 and D2) which are dependent thereon.

The applicant's attention is drawn to the fact that the claim concerns a device which must be suitable for the purpose indicated.

Furthermore, in the opinion of the Examining Authority, "TTS" (see p. 6, lines 5-10 of the description) "a device or administration method containing a medical substance..." includes all systems that contain a medical substance and can be applied to the skin, for example, also ointments. The systems in D2 can also be used transdermally (p. 8, line 19 - p. 9, line 12).

2.5 Independent Claim 50

The subject matter of independent Claim 50 is anticipated by D3.

**3. Inventive step (PCT Article 33(3))**

3.1 Plaster systems for dosing active substances are generally known in transdermal therapy. These plaster systems are usually worn in a longer phase. It is known from D1-D3 that ultrasound can be used to reduce the lag-time in transdermal/transbuccal

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

therapy (see 1). D1 and D2 indicate in particular that the known plaster systems can be used in ultrasound treatment. With respect to D1, it is therefore considered obvious for a person skilled in the art seeking to achieve a shorter lag-time to begin the normal application method of plaster/transdermal systems with an ultrasound treatment.

It is not apparent at present what surprising effect can be achieved by using a plaster containing an active substance or composition more specific than that named in D1. This objection applies to all of the claims which are not anticipated in a manner that is prejudicial to novelty.

**4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))**

- 4.1 The subject matter of Claims 38-49 meets the requirements of PCT Article 33(4).
  
- 4.2 The PCT does not contain uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 to 18 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the medical use of a compound; it does, however, allow claims to the first medical use of a known compound or to the use of such a compound in the manufacture a drug for a new medical application.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : <b>A61K 9/70, A61M 37/00</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/25762</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08042  (22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1999 (23.10.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: 198 50 517.5 3. November 1998 (03.11.98) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): HILLE, Thomas [DE/DE]; Am Moogberg 2A, D-56567 Neuwied (DE). HEHN, Bernhard [DE/DE]; Zaybachstrasse 34, D-55128 Mainz (DE).			
(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).			

(54) Title: DEVICE FOR A TRANSDERMAL AND PHONOPHORETIC COMBINATION THERAPY AND THE USE THEREOF IN A METHOD FOR MEDICAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG FÜR EINE TRANSDERMALE UND PHONOPHORETISCHE KOMBINATIONSBEHANDLUNG UND IHRE VERWENDUNG IN EINEM VERFAHREN ZUR MEDIZINISCHEN ANWENDUNG

(57) Abstract

The invention relates to a combination therapy by TTS and simultaneous initial ultrasound treatment and the subsequent use of the TTS without additional ultrasound treatment. The treatment is characterized in that it shows an effect without or with only little delay. This form of therapy is especially advantageous for treating strong or chronic pains. The invention relates to a corresponding device and the use of suitable pharmaceutical substances.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Eine entsprechende Vorrichtung und die Verwendung der dafür geeigneten Arzneistoffe wird beschrieben.

### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

<b>AL</b>	Albanien	<b>ES</b>	Spanien	<b>LS</b>	Lesotho	<b>SI</b>	Slowenien
<b>AM</b>	Armenien	<b>FI</b>	Finnland	<b>LT</b>	Litauen	<b>SK</b>	Slowakei
<b>AT</b>	Österreich	<b>FR</b>	Frankreich	<b>LU</b>	Luxemburg	<b>SN</b>	Senegal
<b>AU</b>	Australien	<b>GA</b>	Gabun	<b>LV</b>	Lettland	<b>SZ</b>	Swasiland
<b>AZ</b>	Aserbaidschan	<b>GB</b>	Vereinigtes Königreich	<b>MC</b>	Monaco	<b>TD</b>	Tschad
<b>BA</b>	Bosnien-Herzegowina	<b>GE</b>	Georgien	<b>MD</b>	Republik Moldau	<b>TG</b>	Togo
<b>BB</b>	Barbados	<b>GH</b>	Ghana	<b>MG</b>	Madagaskar	<b>TJ</b>	Tadschikistan
<b>BE</b>	Belgien	<b>GN</b>	Guinea	<b>MK</b>	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	<b>TM</b>	Turkmenistan
<b>BF</b>	Burkina Faso	<b>GR</b>	Griechenland	<b>ML</b>	Mali	<b>TR</b>	Türkei
<b>BG</b>	Bulgarien	<b>HU</b>	Ungarn	<b>MN</b>	Mongolei	<b>TT</b>	Trinidad und Tobago
<b>BJ</b>	Benin	<b>IE</b>	Irland	<b>MR</b>	Maurenien	<b>UA</b>	Ukraine
<b>BR</b>	Brasilien	<b>IL</b>	Israel	<b>MW</b>	Malawi	<b>UG</b>	Uganda
<b>BY</b>	Belarus	<b>IS</b>	Island	<b>MX</b>	Mexiko	<b>US</b>	Vereinigte Staaten von Amerika
<b>CA</b>	Kanada	<b>IT</b>	Italien	<b>NE</b>	Niger	<b>UZ</b>	Usbekistan
<b>CF</b>	Zentralafrikanische Republik	<b>JP</b>	Japan	<b>NL</b>	Niederlande	<b>VN</b>	Vietnam
<b>CG</b>	Kongo	<b>KE</b>	Kenia	<b>NO</b>	Norwegen	<b>YU</b>	Jugoslawien
<b>CH</b>	Schweiz	<b>KG</b>	Kirgisistan	<b>NZ</b>	Neuseeland	<b>ZW</b>	Zimbabwe
<b>CI</b>	Côte d'Ivoire	<b>KP</b>	Demokratische Volksrepublik Korea	<b>PL</b>	Polen		
<b>CM</b>	Kamerun	<b>KR</b>	Republiek Korea	<b>PT</b>	Portugal		
<b>CN</b>	China	<b>KZ</b>	Kasachstan	<b>RO</b>	Rumänien		
<b>CU</b>	Kuba	<b>LC</b>	St. Lucia	<b>RU</b>	Russische Föderation		
<b>CZ</b>	Tschechische Republik	<b>LI</b>	Liechtenstein	<b>SD</b>	Sudan		
<b>DE</b>	Deutschland	<b>LK</b>	Sri Lanka	<b>SE</b>	Schweden		
<b>DK</b>	Dänemark	<b>LR</b>	Liberia	<b>SG</b>	Singapur		

5 **Vorrichtung für eine transdermale und phonophoretische  
Kombinationsbehandlung und ihre Verwendung in einem Verfahren zur  
medizinischen Anwendung.**

Die Erfindung betrifft die transdermale Applikation von Arzneistoffen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Kombinationsbehandlung mittels TTS und gleichzeitiger, anfänglicher Behandlung mittels Ultraschall sowie die nachfolgende 10 Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung, wobei die Wirkung des TTS ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform zur Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen.

Den zweifellos grossen Vorteilen, die die transdermale Applikation von Arzneistoffen (pharmazeutischen Wirkstoffen, Pharmaka) aufweist, steht oft als Nachteil nicht nur die 15 qualitative und quantitative Limitierung der Arzneistoffmenge gegenüber, die über die Haut aufgenommen werden kann, sondern auch, dass die Resorption durch die Haut nur mit grosser zeitlicher Verzögerung einsetzt. Dem Fachmann ist bekannt, dass die Haut kein Resorptionsorgan ist, sondern vielmehr die Aufgabe hat, das Eindringen von 20 Fremdkörpern, also auch von Arzneistoffen, zu verhindern.

Da dem Fachmann dieser Tatbestand bekannt ist, wurde der Begriff der sogenannten lag-time geprägt. Hierunter versteht man die Zeit, die zwischen der ersten Applikation eines transdermal applizierbaren Arzneimittels (z. B. eines TTS) und dem ersten 25 Auftreten einer messbaren Plasmakonzentration bzw. dem ersten Auftreten der erwarteten physiologischen Wirkung des Pharmakons liegt. Diese lag-time ist dann besonders kritisch, wenn ein Arzneistoff nicht nur chronisch zur Daueranwendung, d. h. über einen längeren Zeitraum appliziert werden soll, sondern wenn gleichzeitig auch gefordert ist, dass seine Wirkung möglichst unmittelbar nach der ersten Applikation des 30 Arzneimittels eintritt, z. B. bei der Gabe von zentral wirksamen Schmerzmitteln.

Zwar lässt sich die nachteilige lag-time dadurch umgehen bzw. verkürzen, dass man bei 35 der erstmaligen Applikation eines TTS zusätzlich ein Arzneimittel mit schneller Wirkstofffreisetzung verabreicht, z. B. eine orale Arzneiform oder eine intravenöse Injektion. Eine solche kombinierte Applikation verschiedenartiger Arzneimittel ist jedoch

nicht unproblematisch, da der Sinn eines TTS in der systemgesteuerten Arzneistoffabgabe liegt. Das bedeutet, dass der Wirkstoff eben nicht schnell freigesetzt werden soll.

5 Daher wurde gleichzeitig mit Beginn der Entwicklung der Therapien mittels dermaler bzw. transdermaler Applikation nach Wegen gesucht, die Penetrationsfähigkeit bzw. Penetrationsgeschwindigkeit von Pharmaka durch die Haut zu erhöhen. Ein Lösungsansatz wurde zunächst in der Entwicklung von Penetrationsförderern (Enhancern) gesehen, die den Arzneimitteln zur dermalen bzw. transdermalen 10 Applikation zugefügt werden. Diese Substanzen verändern zumindest für einen kurzen Zeitraum tieferliegende Hautstrukturen und können in ungünstigen Fällen zu unerwünschten Nebeneffekten führen.

Andere Möglichkeiten zur Erhöhung der Resorptionsrate von Arzneistoffen bestehen im 15 Entfernen des Stratum corneums durch Laserbehandlung oder durch wiederholtes Aufkleben und Abreissen von Klebestreifen, dem sogenannten Stripping. Diese beiden Behandlungsmethoden verkürzen zwar ebenfalls die lag-time, bei diesen Verfahren ist jedoch nachteilig, dass nicht nur das erwünschte Penetrieren des Arzneistoffs, sondern 20 dass auch ein unerwünschtes Eindringen anderer Bestandteile des Arzneimittels, sowie von Mikroorganismen wie Bakterien und Pilzsporen in den menschlichen Körper erleichtert wird.

Ein weiterer Weg, die dermale Resorptionsgeschwindigkeit zu verbessern, besteht in der Anwendung von Strom. Dieses unter dem Begriff Iontophorese bekannte Verfahren 25 kann, wie dem medizinischen Fachmann bekannt ist, nicht schmerzfrei angewandt werden.

Ebenfalls nicht schmerzfrei angewandt werden kann das sogenannte Stachelpflaster. Diese Form eines dermalen Arzneimittels wird mit Kanülen, die die Hornhaut 30 durchdringen, am Körper fixiert. Die Wirkstoffabgabe erfolgt durch die Kanülen, die gleichzeitig als Fixierhilfe dienen. Es ist offensichtlich, dass hierbei nicht mehr von dermaler Applikation im klassischen Sinne des Wortes die Rede sein kann, sondern von subkutaner Injektion eines Arzneistoffs, mit all ihren bekannten Nachteilen (Notwendigkeit von sterilen Kanülen, keine protahierte Abgabe etc.).

Eine auf den ersten Blick interessante Alternative stellt die sogenannte Phonophorese oder Sonophorese dar. Darunter versteht man die Einschleusung von Arzneistoffen durch die lebende Haut in darunter gelegene Gewebe mittels Ultraschall. Über eine Anzahl von verschiedenen Studien in Orthopädie und Sportmedizin hinaus ist eine 5 routinemässige therapeutische Anwendung nicht bekannt.

In den meisten in-vivo Studien wurden als aktive Prinzipien Vitamine wie Thiamin und Ascorbinsäure, Antiphlogistica, Insulin, Antibiotica, Chemotherapeutica und Lokalanästhetica eingesetzt. Als Applikationsform wurden dabei Lösungen oder 10 halbfeste Formulierungen wie Salben und Gele verwendet, die mit stationären Ultraschallquellen kombiniert wurden.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von dermalen oder transdermalen therapeutische Systemen (TTS, z. B. vom Reservoir- oder Matrixtyp) in 15 Kombination mit einer Ultraschallquelle. Es ist bislang nicht bekannt, dass in-vivo Studien dieser Art durchgeführt wurden.

Die Aufgabe der Erfindung ist daher die Bereitstellung eines Arzneimittels und eines Verfahrens für die transdermalen Verabreichung von Arzneistoffen, wobei die oben 20 geschilderte lag-time so weit verkürzt wird, dass die physiologische Wirkung des Arzneistoffs nach transdermaler Applikation unmittelbar bzw. mit einer akzeptablen, d. h. wesentlich verkürzten lag-time einsetzt.

Weiterhin besteht die Aufgabe darin, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung 25 zu stellen, um Patienten mit chronischen Schmerzen eine Dauerbehandlung mit zentral wirksamen Analgetika zu ermöglichen, die ohne bzw. mit sehr kurzer lag-time beginnt. Gleichzeitig sollen die Nachteile der im Stand der Technik bekannten sonophoretischen Vorrichtungen und Verfahren vermieden werden.

30 Die Aufgabe wird erfindungsgemäss gelöst durch eine Vorrichtung zur transdermalen Therapie, die ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) mit einem darin enthaltenen pharmazeutischen Wirkstoff und eine Ultraschallquelle umfasst. Eine besondere Ausführungsform dieser Vorrichtung enthält einen Wirkstoff, der eine derart geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit (Permeationsgeschwindigkeit) besitzt, 35 dass die alleinige Applikation eines solchen TTS nicht zur Erreichung einer

physiologischen Wirkung ohne bzw. innerhalb einer akzeptablen, d. h. ausreichend kurzen lag-time führt. In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Vorrichtung zusätzlich ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung, z. B. ein Kontaktgel.

5 Durch die Erfindung wird weiterhin ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs, insbesondere eines mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, zur Verfügung gestellt, das die Schritte:

- 1.) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- 10 2.) die Behandlung dieses auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, sowie
- 3.) das Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung

umfasst.

15 In einer besonderen Ausführungsform wird ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel, z. B. ein Kontaktgel nach dem Aufkleben des den Wirkstoff enthaltenen Pflasters auf die Haut auf dieses Pflaster aufgetragen. Die besagte Anfangsphase beginnt unmittelbar nach Applikation des Pflasters auf der Haut des  
20 Patienten.

Die Erfindung beschreibt weiterhin eine neuartige Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs zur Herstellung eines Arzneimittels, welches in einer Transdermaltherapie zur Anwendung kommt, bei der in einer Anfangsphase eine  
25 Ultraschallbehandlung des applizierten Arzneimittels erfolgt und während einer nachfolgenden Dauerphase der Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung aus diesem Arzneimittel an und durch die Haut des Patienten abgegeben wird.

Schliesslich stellt die Erfindung eine neue Verwendung von Ultraschall zur Verfügung,  
30 die in einer transdermalen Therapie zum Einsatz kommt. Hierbei wird der Ultraschall in einer Anfangsphase auf das applizierte TTS übertragen, während in einer nachfolgenden Dauerphase die weitere Behandlung mit Ultraschall abgesetzt wird. Auch hier kann in einer besonderen Ausführungsform die zusätzliche Verwendung eines Kontaktgels eine verbesserte Entfaltung des Ultraschalls auf dem Hautareal unter  
35 dem TTS ermöglichen.

Die vorliegende Erfindung ist um so erstaunlicher, als in der Patentliteratur zwar zahlreiche sonophoretische Systeme beschrieben sind, in denen die Nachteile der Ultraschallbehandlung, z. B. die fehlende Transportfähigkeit, genannt werden, jedoch 5 keine Berücksichtigung finden. Es überrascht daher keinesfalls, dass ein sonophoretisches System bisher aufgrund dieser Nachteile weder Eingang in die praktisch angewendeten ärztlichen Therapieformen gefunden hat, noch dass die Zulassung eines sonophoretischen Systems beantragt oder erteilt wurde.

10 Die Kombinationsbehandlung mittels TTS und einer anfänglichen Behandlung durch Ultraschall, ggf. mit Kontaktgel, sowie die nachfolgende Anwendung des TTS ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung stellt somit ein völlig neues Konzept zur Dauerbehandlung eines Patienten dar, wobei die Wirkung ohne bzw. nur mit geringer zeitlicher Verzögerung einsetzt. Grundsätzlich kann diese Therapieform bei jeder 15 Dauerbehandlung, die eine kontinuierliche Wirkstoffresorption erfordert, eingesetzt werden. Besonders vorteilhaft ist die Therapieform bei der Behandlung von starken oder chronischen Schmerzen. Die gestellte Aufgabe wird somit in optimaler Weise gelöst.

20 Im nachfolgenden sollen die verwendeten Fachbegriffe näher erläutert werden.

Dem Fachmann ist der Begriff Arzneimittel (engl.: medicament) bekannt. Hierunter versteht man Stoffe oder Stoffgemische für die Human- oder Tiermedizin. Sie bestehen aus dem oder den pharmazeutischen Wirkstoffen (Arzneistoff, Pharmakon) sowie 25 weiteren üblichen Bestandteilen, die diesen Wirkstoff pharmazeutisch verwendbar machen.

Die pharmazeutischen Wirkstoffe, die erfindungsgemäß genutzt werden können, sind solche, die transdermal applizierbar sind. Insbesondere zählen auch die transdermal 30 applizierbaren Wirkstoffe dazu, die eine vergleichsweise geringe Hautdurchdringungsgeschwindigkeit besitzen und folglich bei ihrer transdermalen Anwendung eine hohe lag-time verursachen.

Zur Applikation auf der Haut oder auf Schleimhäuten (z. B. Nase, Auge, Mund, Magen) sind Salben, die Gele von plastischer Verformbarkeit darstellen, geeignet, ebenso Pasten, die als Salben mit hohem Feststoffanteil bezeichnet werden können.

- 5 Unter einem transdermalen therapeutischen System (TTS) soll nach Zaffaroni "eine Arzneistoff enthaltende Vorrichtung bzw. eine Darreichungsform, die einen Arzneistoff oder mehrere in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgesetzten Zeitraum an einen festgelegten Anwendungsort abgibt" (zitiert nach Heilmann, therapeutische Systeme - Konzept und Realisation programmierter
- 10 Arzneiverabreichung, 4. Auflage, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart 1984, Seite 26) verstanden werden, wobei im vorliegenden Fall der Anwendungsort die Haut ist. Der Aufbau von transdermalen Systemen ist dem Fachmann bekannt, z. B. aus Y. W. Chien: "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems", in: Transdermal Controlled Systemic Medications, ed. by Y. W. Chien, Marcel Dekker, 15 Inc., New York 1987.

Schutzrechte, in denen der grundsätzliche Aufbau beschrieben wird, sind beispielsweise DE 33 15 272, DE 38 43 239, EP 261 402, US 3,598,122. Wird ein transdermales therapeutisches System auf die Haut eines Patienten appliziert, so soll 20 der Wirkstoff abgegeben werden, um beim Patienten topisch (d. h. lokal oder regional) oder systemisch wirksam zu werden. Arzneiformen dieser Art werden bereits therapeutisch genutzt. Sie sind meist schichtenförmig aufgebaut und bestehen im einfachsten Falle aus einer Rückschicht, einem selbstklebenden Wirkstoffreservoir, ggf. mit einer zusätzlichen die Freisetzungsgeschwindigkeit kontrollierenden Membran und einer wieder ablösbar Schutzschicht, die vor der Applikation zu entfernen ist. Als 25 Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Steuermembran auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen. Stoffe mit lokaler Wirkung sind z. B. Antitranspirantia, Fungizide, Bakterizide und Bakteriostatika. Stoffe mit systemischer Wirkung sind beispielsweise Antibiotika, Hormone, Antipyretika, 30 Antidiabetika, Koronardilatatoren, herzwirksame Glykoside, Spasmolytika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Migränemittel, Corticoide, Kontrazeptiva, Antirheumatika, Anticholinergika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vasodilatatoren, Antikoagulantien und Analgetika.

Mit Analgetika sind im Sinne der vorliegenden Erfindung Arzneistoffe gemeint, die in therapeutischen Dosen die Schmerzempfindung verringern oder unterdrücken. Hierzu zählen insbesondere zentral angreifende, stark wirkende Analgetika (Hypnoanalgetika, Opiate). Zu dieser Gruppe von pharmazeutischen Wirkstoffen zählen u. a. Morphin, Heroin und weitere Derivate des Morphins; Dihydromorphin-Derivate wie

5 Hydromorphon, Oxycodon; Morphinan-Derivate wie Levorphanol, Buprenorphin; Analgetika der Pethidin-Gruppe wie Pethidin, Ketobemidon; Methadon und Derivate wie Levomethadon, Dextromoramide; Fentanyl und seine Derivate; Benzomorphan-Derivate wie Pentazocin; und Phenylaminocyclohexenyl-Derivate wie Tilidin.

10 Es liegt auf der Hand, dass die praktische Anwendung der vorliegenden Erfindung von besonderer Bedeutung für die Gabe von Analgetika ist, da es im akuten Schmerzzustand für den Patienten unzumutbar ist, bis zum Ende der lag-time zu warten, bis die Wirkung des Arzneimittels einsetzt. In einem solchen Fall kommt als 15 akzeptable lag-time ein Zeitraum von bis zu wenigen Minuten in Frage.

Mit einem die Übertragung von Ultraschall verbessernden Mittel ist ein Stoff oder eine Stoffmischung gemeint, der die Ausbreitung von Ultraschallwellen ermöglicht, erleichtert oder eine Intensitätsabschwächung vermindert oder verhindert. Zu solchen Stoffen bzw. 20 Stoffgemischen zählen z. B. Kontaktgele wie z.B. Kontaktgel gemäss DAB 10.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfasst ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer 25 Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und eine Schallquelle für Ultraschall. In einer besonderen Ausführungsform enthält die Vorrichtung weiter ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung. Ein solches, die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel ist z. B. ein wässriges Kontaktgel. In weiteren Ausführungsformen enthält das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers, eine poröse Schicht oder eine Schicht aus einem Hydrogel. Die Vorrichtung kann als pharmazeutischen Wirkstoff mit 30 geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum enthalten. Der in der erfindungsgemäßen Vorrichtung enthaltene Wirkstoff kann aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramide, Fentanyl und seine

Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt sein.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung kann eine Ultraschallquelle enthalten, die  
5 Ultraschall in einem Frequenzbereich von 20 kHz bis 10 MHz erzeugt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt wird. In einer besonders bevorzugten Vorrichtung wird Ultraschall in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt wird. Die Intensität des verwendeten Ultraschalls liegt zwischen 0,1 und 3 W/cm<sup>2</sup>.

10 Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal  
15 applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und eine nachfolgende Dauerphase umfasst, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird. In einer besonderen Ausführungsform ist das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS). Ein solches TTS kann eine druckempfindliche  
20 Haftkleberschicht, eine poröse Schicht oder eine Hydrogelschicht besitzen.

In einer besonderen Ausführungsform kann die transdermale Therapie dadurch gekennzeichnet sein, dass sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt. In einer bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die  
25 Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt. In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform erstreckt sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten.

30 In einer Ausführungsform der Erfindung wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz, besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz, ausgeführt.

Erfindungsgemäss wird die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm<sup>2</sup> ausgeführt. In einer bevorzugten Form der Erfindung wird die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein

5 Analgetikum ist. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin,

10 der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin verwendet. In einer weiteren Ausführungsform wird zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbessерndes Mittel eingesetzt, was z. B. ein wässriges Kontaktgel sein kann.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, welches die Schritte:

- a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
- b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, und
- c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung

umfasst.

25 In einer Ausführungsform stellt das im Verfahren verwendete Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) dar. Geeignete Pflaster können eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber, eine poröse Schicht oder eine Schicht enthaltend ein Hydrogel, enthalten. Das erfindungsgemäss Verfahren besitzt eine Anfangsphase, die sich über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten, bevorzugt

30 über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten, besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten und ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt. Die anschliessende Dauerbehandlung kann sich über einen Zeitraum von einem bis mehreren, z. B. 3 oder 7 Tagen erstrecken.

In einer Ausführungsform des Verfahrens wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz und in einer besonders bevorzugten

5 Ausführungsform mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt. Erfindungsgemäss wird in dem Verfahren die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm<sup>2</sup> ausgeführt.

In dem Verfahren kann zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen

10 verbesserndes Mittel auf das auf der Haut des Patienten haftende Pflaster aufgebracht werden. Ein solches die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel kann ein wässriges Kontaktgel sein.

In einer besonderen Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird dieses

15 zur Behandlung von Schmerzen angewendet. Bei diesen Schmerzen kann es sich um chronische und / oder akute Schmerzzustände handeln.

In einer Ausführungsform des Verfahrens ist der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum. In einer weiteren

20 Ausführungsform dieses Verfahrens wird der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und

25 Tilidin ausgewählt.

Weiterhin bezieht sich die Erfindung auf die Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, welches dadurch gekennzeichnet ist,

30 dass in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel erläutert:

Je ein Buprenorphin enthaltendes TTS, wie in der DE 39 39 376 beschrieben, wird auf ein Stück Humanhaut geklebt. Haut und TTS werden auf eine sogenannte Franz'sche

5 Diffusionszelle plaziert. Ein TTS, im weiteren Probe A genannt, wird mit Kontaktgel, Carbopol DAB 10, bestrichen. Diese Probe A wird 15 Minuten lang mit Ultraschall behandelt (Gerät: Nemectroson, Modell 2, der Fa. Nemectroson GmbH, Karlsruhe; Intensität 1,5 Watt/cm<sup>2</sup>, Betriebsart 10 %, 100 kHz). Die Probe B wird nicht mit Ultraschall behandelt.

10 Nach 1 bzw. 2 bzw. 3 Stunden wird im Akzeptormedium der Franz'schen Diffusionszelle die Konzentration von Buprenorphinbase bestimmt und daraus die Resorptionsrate ermittelt. Die gefundenen Werte sind in Tabelle 1 abgebildet. Man erkennt deutlich, dass im Fall der 15-minütigen Behandlung mit Ultraschall die Resorptionsrate innerhalb 15 der ersten Stunde um den Faktor 40 erhöht ist.

Tabelle 1: Penetration von Buprenorphin aus einem TTS durch Humanhaut mit (Probe A) und ohne (Probe B) anfänglicher Ultraschallbehandlung.

Proben- bezeichnung	Kumulierte Buprenorphinpermeation [in µg/mm <sup>2</sup> ]		
	nach 75 min	nach 135 min	nach 195 min
Probe A	4,46	7,94	8,48
Probe B	0,173	0,182	0,261

20 Der Versuch wurde zweimal wiederholt, wobei dieses Ergebnis, d. h. das gleiche Verhältnis der Resorptionsraten auch bei den entsprechenden Proben 2A und 2B bzw. 3A und 3B gefunden wurde.

25 Als Ergebnis dieser Versuche wurde gezeigt, dass aufgrund der Ultraschallbehandlung in der Anfangsphase nach der Applikation der Buprenorphin enthaltenden Pflaster auf die Haut:

1. die Hautdurchdringungsgeschwindigkeit dieses transdermal applizierten pharmazeutischen Wirkstoffs erhöht, und
2. die lag-time gegenüber dem in der Anfangsphase nicht mit Ultraschall behandelten Pflaster deutlich verkürzt wurde.

## Patentansprüche

1. Verwendung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit zur Herstellung eines Arzneimittels zur Anwendung in der transdermalen Therapie, welche
  - 5 a) eine Anfangsphase, bei der als Folge einer Ultraschallbehandlung der transdermal applizierbare Wirkstoff eine erhöhte Hautdurchdringungsgeschwindigkeit aufweist, und
  - b) eine nachfolgende Dauerphase, bei der der transdermal applizierbare Wirkstoff ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung an und durch die Haut abgegeben wird,10 umfasst.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Transdermales Therapeutisches Systems (TTS) darstellt.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine druckempfindliche Haftkleberschicht besitzt.
4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine poröse Schicht besitzt.
5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das TTS eine Hydrogelschicht besitzt.
6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase über einen 20 Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
7. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
8. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.
- 25 9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
- 30 12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
13. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer 35 Intensität zwischen 0,01 und 3,0 W/cm<sup>2</sup> ausgeführt wird.

14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die transdermale Therapie zur Behandlung von Schmerzen angewandt wird.
15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
- 5 16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, 10 Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt wird.
17. Verwendung nach Anspruch 1, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschall verbesserndes Mittel eingesetzt wird.
18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
- 15 19. Verfahren zur Verabreichung eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit, umfassend die Schritte:
  - a) Aufkleben eines den transdermal applizierbaren Wirkstoff enthaltenden Pflasters auf die Haut,
  - b) Behandlung des auf der Haut haftenden Pflasters mit Ultraschall während einer Anfangsphase, und
  - 20 c) Tragen des Pflasters während einer nachfolgenden Dauerphase ohne zusätzliche Ultraschallbehandlung.
20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster ein Transdermales Therapeutisches System darstellt.
- 25 21. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht mit einem druckempfindlichen Haftkleber enthält.
22. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine poröse Schicht enthält.
23. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Pflaster eine Schicht enthaltend ein Hydrogel enthält.
- 30 24. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase über einen Zeitraum von 1 bis etwa 180 Minuten erstreckt.
25. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 60 Minuten erstreckt.
26. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase besonders bevorzugt 35 über einen Zeitraum von 1 bis etwa 30 Minuten erstreckt.

27. Verfahren nach Anspruch 19, wobei sich die Anfangsphase ganz besonders bevorzugt über einen Zeitraum von 1 bis etwa 10 Minuten erstreckt.
28. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 20 kHz und 10 MHz ausgeführt wird.
- 5 29. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 40 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
30. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung besonders bevorzugt mit einer Frequenz aus dem Bereich zwischen 800 kHz und 1 MHz ausgeführt wird.
- 10 31. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Ultraschallbehandlung mit einer Intensität zwischen 0,01 und 3 W/cm<sup>2</sup> ausgeführt wird.
32. Verfahren nach Anspruch 19, wobei zusätzlich ein die Übertragung von Ultraschallwellen verbesserndes Mittel auf das auf der Haut haftende Pflaster aufgebracht wird.
- 15 33. Verfahren nach Anspruch 32, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.
34. Verfahren nach Anspruch 19 zur Behandlung von Schmerzen.
35. Verfahren nach Anspruch 34, wobei es sich bei den Schmerzen um chronische und/oder akute Schmerzzustände handelt.
- 20 36. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der transdermal applizierbare Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
37. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin,
- 25 38. der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromorramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
39. Vorrichtung zur transdermalen Therapie, umfassend
  - a) ein Transdermales Therapeutisches System (TTS) enthaltend einen Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit und
  - b) eine Schallquelle für Ultraschall.
40. Vorrichtung nach Anspruch 38, weiterhin enthaltend ein Mittel zur Verbesserung der Ultraschallübertragung.
- 35 41. Vorrichtung nach Anspruch 39, wobei das die Übertragung von Ultraschall verbessernde Mittel ein wässriges Kontaktgel ist.

41. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht eines druckempfindlichen Haftklebers enthält.
42. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine poröse Schicht enthält.
43. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei das TTS eine Schicht aus einem Hydrogel enthält.
- 5 44. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff mit geringer Hautdurchdringungsgeschwindigkeit ein Analgetikum ist.
45. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe Morphin, Heroin, der Derivate des Morphins, der Dihydromorphin-Derivate, 10 Hydromorphon, Oxycodon, der Morphinan-Derivate, Levorphanol, Buprenorphin, der Pethidin-Gruppe, Pethidin, Ketobemidon; Methadon, Levomethadon, Dextromoramid, Fentanyl und seine Derivate, der Benzomorphan-Derivate, Pentazocin, der Phenylaminocyclohexenyl-Derivate und Tilidin ausgewählt ist.
46. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall in einem Frequenzbereich von 15 20 kHz bis 10 MHz erzeugt wird.
47. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall bevorzugt in einem Frequenzbereich von 40 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
48. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall besonders bevorzugt in einem Frequenzbereich von 800 kHz bis 1 MHz erzeugt wird.
- 20 49. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei Ultraschall mit einer Intensität von 0,1 bis 3 W/cm<sup>2</sup> erzeugt wird.
50. Verwendung von Ultraschall zur Erhöhung der 25 Hautdurchdringungsgeschwindigkeit eines transdermal applizierbaren Wirkstoffs in einem Verfahren zur transdermalen Therapie, dadurch gekennzeichnet, dass
  - a) in einer Anfangsphase Ultraschall auf den in Kontakt zur Haut befindlichen Wirkstoff wirkt, und
  - b) in einer nachfolgenden Dauerphase die Ultraschallbehandlung des Wirkstoffs abgesetzt wird.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 99/08042

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/70 A61M37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30 August 1988 (1988-08-30) column 4, line 12 -column 5, line 41 column 6; example 2 page 7, line 59 -page 8, line 28 claims 1-8,12 figures 3-5 ----	1-14, 17-36,50
Y		15
A		37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8 March 1990 (1990-03-08) claims 10,12,13,15,18 ----	38,39, 46-49
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

<sup>a</sup> Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

3 February 2000

09/02/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 99/08042

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, vol. 40, no. 10, 1 October 1992 (1992-10-01), pages 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 page 2826 -page 2827 page 2828, line 38 -page 2829, line 60 ----	15
P, X	WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12 August 1999 (1999-08-12) page 15, line 7 - line 21 claims 1-3,6-8,31,32,35,37,38 ----	38-44, 46-49
A	US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26 May 1992 (1992-05-26) column 4, line 32 -column 8, line 16 page 3, line 35 -page 4, line 9 -----	1-37,50

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
US 4767402	A 30-08-1988	CA	1324051	A	09-11-1993
		EP	0275284	A	27-07-1988
		JP	1500247	T	02-02-1989
		JP	2710281	B	10-02-1998
		WO	8800001	A	14-01-1988
		US	4948587	A	14-08-1990
WO 9001971	A 08-03-1990	US	4948587	A	14-08-1990
WO 9939763	A 12-08-1999	AU	3287699	A	23-08-1999
US 5115805	A 26-05-1992	AT	148001	T	15-02-1997
		AU	656519	B	09-02-1995
		AU	7488391	A	18-09-1991
		CA	2075624	A,C	24-08-1991
		CA	2196746	A	24-08-1991
		DE	69124365	D	06-03-1997
		DE	69124365	T	28-05-1997
		EP	0515566	A	02-12-1992
		EP	0736305	A	09-10-1996
		ES	2097206	T	01-04-1997
		FI	923743	A	20-08-1992
		JP	2695986	B	14-01-1998
		JP	6501855	T	03-03-1994
		NO	923254	A	19-08-1992
		NZ	237197	A	24-04-1997
		PT	96856	A	29-11-1991
		WO	9112772	A	05-09-1991
		US	5323769	A	28-06-1994
		US	5636632	A	10-06-1997
		US	5231975	A	03-08-1993

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 99/08042

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/70 A61M37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61K A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 767 402 A (KOST JOSEPH ET AL) 30. August 1988 (1988-08-30) Spalte 4, Zeile 12 -Spalte 5, Zeile 41 Spalte 6; Beispiel 2 Seite 7, Zeile 59 -Seite 8, Zeile 28 Ansprüche 1-8,12 Abbildungen 3-5 ----	1-14, 17-36,50 15 37-49
X	WO 90 01971 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 8. März 1990 (1990-03-08) Ansprüche 10,12,13,15,18 ----	38,39, 46-49 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

<sup>1</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

3. Februar 2000

09/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie?	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SHOZO MIYAZAKI ET AL: "EXTERNAL CONTROL OF DRUG RELEASE AND PENETRATION. VI. ENHANCING EFFECT OF ULTRASOUND ON THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF INDOMETHACIN FROM AN OINTMENT IN RATS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, Bd. 40, Nr. 10, 1. Oktober 1992 (1992-10-01), Seiten 2826-2830, XP000324877 ISSN: 0009-2363 Seite 2826 -Seite 2827 Seite 2828, Zeile 38 -Seite 2829, Zeile 60	15
P,X	WO 99 39763 A (CHILDRENS MEDICAL CENTER) 12. August 1999 (1999-08-12) Seite 15, Zeile 7 - Zeile 21 Ansprüche 1-3,6-8,31,32,35,37,38	38-44, 46-49
A	US 5 115 805 A (GUY RICHARD H ET AL) 26. Mai 1992 (1992-05-26) Spalte 4, Zeile 32 -Spalte 8, Zeile 16 Seite 3, Zeile 35 -Seite 4, Zeile 9	1-37,50

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 99/08042

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
US 4767402 A	30-08-1988	CA	1324051 A		09-11-1993
		EP	0275284 A		27-07-1988
		JP	1500247 T		02-02-1989
		JP	2710281 B		10-02-1998
		WO	8800001 A		14-01-1988
		US	4948587 A		14-08-1990
WO 9001971 A	08-03-1990	US	4948587 A		14-08-1990
WO 9939763 A	12-08-1999	AU	3287699 A		23-08-1999
US 5115805 A	26-05-1992	AT	148001 T		15-02-1997
		AU	656519 B		09-02-1995
		AU	7488391 A		18-09-1991
		CA	2075624 A, C		24-08-1991
		CA	2196746 A		24-08-1991
		DE	69124365 D		06-03-1997
		DE	69124365 T		28-05-1997
		EP	0515566 A		02-12-1992
		EP	0736305 A		09-10-1996
		ES	2097206 T		01-04-1997
		FI	923743 A		20-08-1992
		JP	2695986 B		14-01-1998
		JP	6501855 T		03-03-1994
		NO	923254 A		19-08-1992
		NZ	237197 A		24-04-1997
		PT	96856 A		29-11-1991
		WO	9112772 A		05-09-1991
		US	5323769 A		28-06-1994
		US	5636632 A		10-06-1997
		US	5231975 A		03-08-1993

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**